UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

Année 1972 N° d'Ordre : 1 u

LES PANCYTOPENIES D'ORIGINE TUBERCULEUSE

Contribution à l'étude de la tuberculose hépato-splénique de l'adulte

THÈSE

présentée
à la Faculté de Médecine
pour obtenir le grade de
DOCTEUR EN MÉDECINE d'UNIVERSITÉ
par

Monsieur Théodore NTIHINYURWA
né à BUKAVU (République du Zaïre)

soutenue publiquement le 25 Mai 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. G. ARNAUD Président
Y. MAZARE
P. COUDERC
D. HOLLARD

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41544313_0032

UNIVERSITÉ SCIENTIFIQUE
ET MÉDICALE DE GRENOBLE

Année 1972 N° d'Ordre :

LES PANCYTOPENIES D'ORIGINE TUBERCULEUSE

Contribution à l'étude de la tuberculose hépato-splénique de l'adulte

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE d'UNIVERSITÉ

par

Monsieur Théodore NTIHINYURWA

né à BUKAVU (République du Zaïre)

soutenue publiquement le 25 Mai 1972 devant la Commission d'Examen :

MM. G. ARNAUD Président

Y. MAZARE

P. COUDERC

D. HOLLARD

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MON PERE ET A MA MERE

Qu'ils trouvent ici l'expression de mon affection et le témoignage de ma reconnaissance pour les nombreux sacrifices qu'ils ont consentis à mon égard.

A MA FEMME

A TOUS LES MIENS,

En témoignage de mon affection.

A MES AMIS.

A NOTRE PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur G. ARNAUD

Professeur de Clinique des Maladies Infectieuses.

Nous avons pu, lors de notre passage dans son service, bénéficier de son enseignement éclairé. Son humanisme et sa culture restent pour nous un exemple.

Nous sommes très sensible à l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider notre jury de thèse. Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre reconnaissance et de notre profonde admiration.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur Y. MAZARE
Professeur de Clinique Médicale.

Ses qualités humaines, la valeur et la qualité de son enseignement forcent notre admiration.

Nous le remercions sincèrement d'avoir bien voulu nous juger et l'assurons de notre respectueuse reconnaissance.

Monsieur le Professeur P. COUDERC
Professeur d'Anatomie Pathologique.

Nous sommes heureux de l'avoir parmi nos juges. Nous lui exprimons toute notre reconnaissance et l'assurons de notre profond respect.

Monsieur le Docteur D. HOLLARD
Maître de Conférences Agrégé d'Hématologie.

Qui nous a confié ce travail, qu'il a guidé et encouragé. Notre profonde reconnaissance lui est acquise.

A tous mes Maîtres de BUKAVU, du Collège Notre-Dame de la Victoire, du Collège du Saint-Esprit.

A tous ceux qui m'ont appris mon métier, à MM. les Docteurs RIEDWEG et VIALLE, à Madame le Docteur M. RIEDWEG.

A Monsieur le Docteur R. SCHAERER
Assistant-Chef de Clinique, qui ne m'a pas ménagé son temps et qui m'a aidé tout au long de cette étude.

Nous dédions ce travail.

I N T R O D U C T I O N

Les modes d'expression de la maladie tuberculeuse sont nombreux, l'affection pouvant toucher n'importe quel organe; mais c'est sans doute au niveau des organes hémotopoïétiques,de la rate notamment,qu'elle trouve ses aspects les plus originaux et les plus variés.

Si la splénomégalie est fréquente au point que splénomégalie tuberculeuse et tuberculose splénique sont dans la pratique synonymes, l'augmentation de volume de la rate est loin d'être constante et il existe de nombreux autres tableaux cliniques : formes comportant une hépatomégalie avec hypertension portale, formes fébriles pures, spléno-ganglionnaires, etc...

Mais l'aspect le plus remarquable de la tuberculose splénique est certainement représenté par le retentissement sanguin et médullaire extrêmement polymorphe. En effet l'atteinte tuberculeuse de la rate se traduit tantôt par une polyglobulie tantôt au contraire par une anémie; d'autres fois elle se révèle par une thrombopénie ou une leuconeutropénie. Ces déficits pouvant apparaître isolés ou associés pour réaliser une bicytopénie ou plus souvent une pancytopénie.

C'est à cette dernière forme qu'est consacré le présent travail. Nous rapportons six observations de tuberculose pancytopéniques accompagnée d'une atteinte hépato-splénique.

Après un aperçu d'ensemble de la tuberculose hépato-splénique, nous nous proposons d'étudier, à la lumière de ces dossiers, les tableaux hématologiques, les aspects évolutifs sous traitement, les problèmes diagnostiques et les mécanismes de production de ces anomalies sanguines.

Nous terminerons par la discussion, à propos d'une observation, des corrélations entre la tuberculose et les hémopathies malignes en essayant d'établir la part de la bacillose dans la genèse des troubles constatés. D'autre part la discussion portera sur les rapports de la tuberculose avec les associations morbides relevés chez deux malades.

H I S T O R I Q U E

La tuberculose splénique est anatomiquement fréquente puisque CRUVEILHIER déjà écrivait que "la rate est de tous les organes de l'abdomen, à l'exception des ganglions lymphatiques, celui qui est le plus sujet à la tuberculisation".

- C'est en 1846 qu'est rapportée la première observation anatomo-clinique par l'anglais COLEY.

- MONNERET publie une deuxième observation en 1859.

- Première splénectomie pour tuberculose de la rate en 1895 par MARIOTT.

- 1899 : observation "hématologique" princeps par RENDU et WIDAL sous le titre de "splénomégalie tuberculeuse primitive, sans leucémie, avec polyglobulie et cyanose".

- En 1911 LEREBOULLET attire l'attention sur les syndromes de BANTI tuberculeux et ASKANAZY fait état des formes fibreuses voisines.

- En 1954 GELIN (12) fait une revue complète des splénomégalies tuberculeuses.

Les publications de ces vingt dernières années traitent en grande partie des formes hématologiques :

1950 : Anémie hémolytique : cas rapporté par GIRAUD et CAZAL.(34)
CHAPMAN (25) publie le cas d'une neutropénie secondaire à une splénomégalie tuberculeuse.

1954 : CHEVALLIER et J. BERNARD (7) créent le terme de tuberculose aiguë pseudo-leucosique.

1958 : BILSKI-PASQUIER (3) décrit les pancytopénies tuberculeuses sans splénomégalie.

1964 : JUSTIN-BESANCON publie un travail complet sur les formes hématologiques de la tuberculose, la moitié des cas présentés sont des pancytopénies. (14).

1ère PARTIE

TUBERCULOSE HEPATO-SPLENIQUE

1.- DEFINITION - SITUATION NOSOLOGIQUE

Par opposition aux tuberculoses spléniques manifestement secondaires noyées dans un tableau de miliaire ou de toute autre forme hématogène, on parle de tuberculose splénique "primitive" lorsque l'atteinte de la rate évolue en dehors de toute autre localisation - foie excepté - en particulier en dehors de tout contexte de tuberculose pulmonaire.

Si, dans ce cas, la maladie de la rate occupe le premier plan, elle n'est qu'exceptionnellement primitive (56) : elle est habituellement consécutive à des foyers tuberculeux disparus et que des investigations anatomiques les plus minutieuses sont incapables de déceler.

Plusieurs termes ont été proposés pour désigner cette entité : tuberculose splénique localisée (QUENU et BAUDET), tuberculose splénique isolée (LUBARSCH et RIST), tuberculose splénique cliniquement primitive (P.E. WEIL) (50) ou encore tuberculose splénique prédominante de la rate (HOUCKE) (50). Quelle que soit l'appellation adoptée il est nécessaire de faire état de l'atteinte hépatique et de parler de tuberculose hépato-splénique cliniquement primitive ou apparemment primitive. En effet il s'agit presque toujours d'une maladie du couple foie-rate (49, 51), d'une tuberculose loco-régionale par atteinte des deux organes et des relais ganglionnaires coeliaques et pancréatico-spléniques (39). Madame CHODKIEWICZ qui fait état de 2000 autopsies écrit : "n'avoir jamais trouvé de tuberculose splénique sans atteinte simultanée du foie" de telle sorte que "lorsqu'on suspecte une tuberculose splénique on peut, avec de grandes probabilités en affirmer ou en infirmer la réalité grâce à l'étude histologique du foie" (26).

BASTIN et VILDE affirment que "dans les formes fébriles de tuberculose splénique, l'atteinte hépatique est constante sous la forme de petits follicules ou de foyers limites exsudatifs et caséeux" (21). D'un autre côté, dans la pratique c'est par la ponction-biopsie hépatique que le diagnostic est acquis et c'est toujours cet examen qui permet de suivre l'évolution histologique sous traitement (64).

Cependant on trouve dans la littérature des observations d'atteintes isolées du foie, ce sont les tuberculoses hépatiques dites autonomes et les cas exceptionnels de tuberculose splénique véritablement isolée (27). PIERRE-BOURGEOIS écrit que "dans ces formes spléniques "primitives" on peut admettre que la splénopathie est une forme de tuberculose tertiaire évoluant à l'exclusion de toute autre localisation" (56).

De la tuberculose spléno-hépatique seule nous intéressera la détermination splénique responsable, avec la moelle, des troubles hématologiques.

2.- ETIOLOGIE

Ainsi définie la tuberculose splénique apparaît comme une affection cliniquement rare, peut-être aussi rarement diagnostiquée autrefois. Les observations publiées ne dépassaient pas la centaine en 1954 (12).

C'est une affection de l'âge moyen de la vie entre 30 et 50 ans. Tandis que les formes hématologiques sont l'apanage du second versant de la vie. Pour JUSTIN-BESANCON les formes hématologiques de la tuberculose représentent une des modalités de la tuberculose du sujet âgé (14).

L'enfant est exceptionnellement atteint.

Dans la forme de tuberculose hépato-splénique habituelle d'évolution subaiguë ou chronique, l'homme et la femme sont également atteints. Alors que dans les formes hématologiques sévères, l'homme serait deux fois plus atteint que la femme.

Une fois sur deux sont retrouvés des antécédents tuberculeux pulmonaires, ganglionnaires ou osseux plus ou moins anciens. Certaines infections ou parasitoses favoriseraient l'installation de la tuberculose par fragilisation de la rate.

L'infection tuberculeuse se propage par trois voies (12, 64) : la voie sanguine, lymphatique ou par contiguité. La première modalité est de loin la plus fréquente; l'infection débute en règle dans le follicule de Malpighi au voisinage de l'artériole centrale. La voie lymphatique réalise la forme spléno-ganglionnaire. Quant à la propagation par contiguité elle peut être évoquée dans certains cas de tuberculose splénique associée à une péritonite tuberculeuse.

L'atteinte hépatique peut faire suite à une tuberculose splénique antécédente, l'extension se faisant par voie portale ou lymphatique par les relais ganglionnaires pancréatico-coeliaques (64). Lorsqu'elle est contemporaine de l'atteinte splénique, la localisation au foie est réalisée par des bacilles véhiculés par voie artérielle, issus d'un foyer ganglionnaire ou pulmonaire apparent ou non, évolutif ou guéri.

3.- ANATOMIE PATHOLOGIQUE (18)

Les aspects anatomiques sont variés : la splénomégalie est de règle et l'examen permet d'individualiser quatre grands types macroscopiques.

1°/- Les formes nodulaires caséeuses :
La rate est parsemée de granulations ou tubercules miliaires plus ou moins nombreux.

2°/- Les abcès froids ou formes pseudo-kystiques :
dans lesquels la lésion spécifique est constituée par une grosse poche purulente provenant du caséum enkysté et ramolli.

3°/- Les formes fibreuses à lésions spécifiques rares :
la rate est dense à la coupe, sa surface est traversée par de gros tractus fibreux.

4°/- Les formes nécrotico-hémorragiques sont caractérisées par l'apparition de véritables infarctus d'origine tuberculeuse.

L'image histologique est variable, les lésions extrêmement complexes qu'elles soient spécifiques ou non.

Du stade exsudatif au stade fibreux, toutes les lésions élémentaires spécifiques peuvent être observées. Cependant deux formes spéciales sont véritablement caractéristiques de la localisation splénique. C'est d'une part le tubercule hémorragique, formation nodulaire folliculaire ou caséeuse de petites dimensions contenant des hématies et d'autre part l'infarctus tuberculeux qui résulte d'une lésion spécifique des artérioles spléniques.

Les lésions non spécifiques, réactions du tissu splénique comprennent : la réaction macrophagique et plasmatocytaire, la métaplasie myéloïde, l'hémosidérose, la réaction fibreuse, la dégénérescence hyaline, l'amylose nodulaire à topographie folliculaire.

Au niveau du foie, il s'agit souvent de granulomes tuberculoïdes qui peuvent faire discuter, sur le plan anatomique, les étiologies d'affections inflammatoires les plus diverses.

Au point de vue corrélation anatomo-clinique on admet que les lésions miliaires exsudatives ou folliculaires et les lésions infarctoïdes caractérisent les formes aiguës alors que les formations nodulaires associées à de gros-

ses lésions non spécifiques diffuses s'observeraient plus souvent dans les formes hématologiques.

4.- FORMES CLINIQUES

Les tableaux cliniques sont aussi polymorphes que les aspects anatomiques sans pour autant leur être superposables. Il est impossible de tracer un tableau d'ensemble de la maladie. Aussi de nombreuses classifications ont-elles été proposées parmi lesquelles la plus satisfaisante paraît être celle qui tient compte à la fois du mode évolutif et de l'incidence hématologique. C'est ainsi que MARCHAL (16) décrit :

A.- Les formes subaiguës avec retentissement sanguin :

1.- splénomégalie myéloïde et ostéomyélosclérose.

2.- pancytopénies avec ou sans splénomégalie pouvant évoluer sur le mode aigu dans le cadre d'une tuberculose maligne, nous y reviendrons.

3.- cytopénies dissociées ou mixtes.

B.- Les formes chroniques à retentissement sanguin :

1.- Formes polyglobuliques.

2.- Splénomégalies fibreuses accompagnées d'hypertension portale, d'ascite et d'hémorragies digestives.
Elles évoquent le classique syndrome de Banti, ces formes ont été bien étudiées par MINET et HOUCKE (48).

C.- Formes sans retentissement sanguin :

1.- Abcès caséeux de la rate.

2.- Formes latentes découvertes à l'occasion d'une rupture spontanée ou traumatique de la rate (29).

3.- Formes fébriles pures étudiées par LIGNIERES (39), de diagnostic difficile.

5.- LE DIAGNOSTIC

La difficulté du diagnostic de la tuberculose splénique dans ses formes apparemment primitives est une notion bien établie : le diagnostic est rarement fait par la seule clinique. Mais même dans les cas où il est discuté,

seules la bactériologie ou à défaut l'histologie apportent la preuve de la tuberculose.

En clinique devant une splénomégalie ou une hépatosplénomégalie, quel que soit le tableau, aigu ou chronique, il est de bonne règle de suspecter la tuberculose.

Parmi les arguments susceptibles d'orienter le diagnostic, l'anamnèse tient une place de choix : en effet une fois sur deux existent des antécédents bacillaires (3). La symptomatologie souvent discrète n'est ni spécifique ni fidèle; on retrouve assez fréquemment l'asthénie, l'amaigrissement, un état fébrile ou subfébrile. La cuti-réaction tuberculinique, lorsqu'elle est fortement positive ou phlycténulaire possède une valeur d'orientation mais sa négativité ou sa faible positivité n'infirment pas le diagnostic. Bien au contraire il n'est pas rare que cette réaction soit négative et le reste, dans les tuberculoses spléniques aiguës s'inscrivant dans le cadre des tuberculoses malignes. Nous aurons l'occasion de souligner ce fait à propos des observations rapportées dans ce travail.

Quelquefois l'examen découvre une localisation ganglionnaire et dans ce cas le diagnostic devient plus facile. La douleur diffuse ou localisée de l'hypochondre gauche est un symptôme fidèle (37).

Sur le plan biologique l'accélération de la vitesse de sédimentation, l'élévation des α_2 et γglobulines sont de constatation courante. Autrement plus précieux, lorsqu'ils existent sont les arguments hématologiques. En effet il est un syndrome qui est typique de ces tuberculoses, c'est l'association hépato-splénomégalie, pancytopénie, fièvre et altération importante de l'état général. Il est hautement évocateur et commande myélogramme et laparoscopie.

Les recherches bactériologiques sont habituellement négatives.

Un dernier argument de présomption, c'est la découverte de calcifications spléniques à la radiographie de l'hypochondre gauche. Mais c'est un signe non spécifique et très rare.

La certitude du diagnostic est donnée par l'examen anatomo-pathologique. Il est rare que la ponction splénique ramène un cylindre caséeux comme dans le cas à vrai dire privilégié de TINCANI (60). Moins rarement on peut mettre en évidence des bacilles acido-alcools résistants sur le frottis du suc retiré ou obtenir une tuberculisation de cobaye. Le plus souvent le diagnostic est fait par l'histologie qui répond : cellules épithélioïdes, cellules de Langhans ou nécrose caséeuse.

La ponction-biopsie hépatique au cours de la laparoscopie, du fait de sa relative inocuité, tend actuellement à supplanter la ponction de rate. C'est elle qui, depuis les observations de GIRARD et CAZAL (34) en 1950 et d'autre part celles de MEDD et HAYHOE (45), a permis dans la plupart des observations de faire le diagnostic.

A la laparoscopie, dans les cas heureux, on peut voir et biopsier des granulations blanchâtres sur le foie, la rate ou le péritoine.

Il n'est pas rare cependant que l'ensemble de ces investigations soit négatif. En l'absence de ces documents anatomiques, c'est la rapide efficacité de la thérapeutique qui prend valeur de diagnostic (44).

6.- LE TRAITEMENT

Il est médical et chirurgical. Les antibiotiques antituberculeux n'ont souvent que peu de prise sur les lésions disséminées au sein de la rate; ils sont incapables de guérir les nodules caséeux ou les gros abcès justiciables de l'exérèse chirurgicale. Celle-ci sera précédée et suivie par le traitement médical spécifique. A moins d'avoir la main forcée par d'éventuelles complications hématologiques de l'hypersplénisme, l'indication opératoire n'est posée que lorsque la splénomégalie a sensiblement régressé , que l'état général s'est amélioré et que la réparation des troubles sanguins est sensiblement avancée. En cas d'altération sévère de l'état général, d'anémie hémolytique, la corticothérapie s'impose toujours sous couverture antibacillaire, de même dans les formes d'emblée graves.

La splénectomie est indiquée lorsque le traitement médical ne parvient pas à normaliser le volume de la rate (52), dans les abcès froids, les syndromes de Banti et surtout en cas d'"hypersplénisme" (pancytopénies rebelles).

Une contre-indication classique : l'existence d'autres localisations tuberculeuses évolutives.

Les résultats sont fonction du traitement médical préalable à l'acte opératoire et poursuivi en post-opératoire jusqu'à normalisation de la vitesse de sédimentation et des désordres sanguins résiduels.

Les résultats les plus spectaculaires se voient dans les hypersplénismes portant isolément ou non sur la lignée plaquettaire, la remontée des

plaquettes se faisant parfois dans les heures qui suivent l'intervention.

Il arrive cependant que malgré la splénectomie, les anomalies sanguines réapparaissent au bout de quelques mois, témoignant d'un mécanisme autre que l'hypersplénisme ou, selon MALLARME (43), de sa dissociation.

2ème P A R T I E

LES MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES :

LES PANCYTOPENIES

1/- CLASSIFICATION

Le polymorphisme lésionnel et clinique de la tuberculose hépato-splénique se retrouve dans l'expression hématologique. Les modifications sanguines et médullaires induites par la tuberculose de la rate se répartissent en deux groupes : les syndromes d'hypercytose et les cytopénies.

A)- Les Hypercytoses

Elles sont rarement totales : elles réalisent soit des leucocytoses plus ou moins importantes jusqu'aux réactions leucémoïdes dans les formes aiguës de tuberculose des organes hématopoïétiques (tuberculose aiguë pseudo-leucosique de CHEVALLIER et J. BERNARD (7)), soit des thrombocytoses, soit une polyglobulie.

Cette dernière, primitivement décrite par RENDU et WIDAL en 1899, la plus classique et la mieux individualisée des hypercytoses est relativement rare. Sur le plan clinique elle réalise l'aspect de la maladie de VAQUEZ; en fait il est souvent difficile de savoir s'il s'agit de tuberculose secondaire à l'hémopathie (48) ou s'il s'agit véritablement d'une tuberculose splénique polyglobulique.

B)- Les syndromes déficitaires sont plus fréquents et revêtent de nombreux aspects :

1°.- LES ANEMIES

- Anémie aplasique.
- Anémie pseudo-biermérienne avec mégaloblastose médullaire sans achylie gastrique, résistant à la vitamine B_{12} (observations de J. OLMER 17), de PFISTER (55), nos observations 3 et 6).
- Anémie hémolytique avec ou sans anticorps; observations de GIRAUD (34) de HEMMELER (35), de MODAL (49).
- Anémie myélo-érythroblastique avec réticulose et fibrose de la moelle que supplée une hématopoïèse extra-médullaire par métaplasie myéloïde de la rate (CRAIL (28), MARCHAL (16)).

2°.- LA LEUCOPENIE

C'est une éventualité plus fréquente : la moelle est pauvre en éléments myéloïdes ou riche avec arrêt de maturation au stade myélocytaire ou promyélocytaire (25, 59).

3°.- THROMBOCYTOPENIE

Ce sont les cas les plus rares. Il existe ou non un purpura, avec ou sans syndrome hémorragique.

4°.- LES PANCYTOPENIES

Ces trois ordres de troubles peuvent s'associer à des degrés divers : les bicytopénies sont rares, elles réalisent différents tableaux : anémie et leucopénie (3è cas de MEDD (45), observation de RAVINA (59) et de WEISSMANN-NETTER (66); leucopénie et thrombopénie dans le cas de VIDAL (64).

Et au maximum se trouve réalisée une pancytopénie : avec moelle riche par "hypersplénisme" ou moins souvent avec moelle déserte.

L'anémie est normochrome, constante, la neutropénie variable, les leucocytes avoisinant 1000 éléments/mm^3; quant aux plaquettes elles sont souvent au-dessous de 100.000 éléments/mm^3, sans anomalies majeures de l'hémostase. Moelle pauvre ou moelle riche avec arrêt de maturation, les deux aspects du myélogramme peuvent se succéder voire alterner avec une moelle normale (16).

Cette pancytopénie se rencontre dans deux des formes cliniques de la tuberculose hématologique :

1°)- La forme subaiguë ou chronique d'expression spléno-hépatique.

2°)- La forme aiguë que CHRISTOL isole sous le nom de "tuberculose maligne avec manifestations hématologiques" (9). Ici, l'expression hématologique est au premier plan de la scène clinique. Du point de vue histologique il s'agit de formes nécrotiques pures, sans aucune réaction cellulaire. Cette forme est, peut-être, à inscrire, dans certains cas, dans le cadre de la période secondaire au même titre que les miliaires, mais très souvent elle se situe, si l'on peut dire, au-delà de la période tertiaire.

Cette forme maligne porte dans la littérature des noms différents

selon les auteurs : c'est la "septicémie tuberculeuse gravissime" de DUFOURT (11), c'est la septicémie tuberculeuse aréactive pour les auteurs allemands; on la trouve décrite le plus souvent sous le nom de tuberculose aiguë multi-viscérale nécrosante (13, 40).

Les désordres médullo-sanguins induits par cette forme maligne sont de deux types essentiellement :

- la réaction leucémoïde voire leucémique dans le sang, cette forme est toujours fatale.
- les pancytopénies, forme moins grave puisque des guérisons ont été obtenues dans les cas de PAULLEY (53), HOREAU (36), BILSKI-PASQUIER (3).

Les caractéristiques de cette affection sont :

- l'allure suraiguë : syndrome infectieux et hématologique,
- le critère anatomique, nécrose caséeuse sans réactions épithélioïde ou giganti-cellulaire,
- le critère bactériologique : la mise en évidence quasi constante de bacilles de Koch dans les lésions spléniques, hépatiques, etc...

En fait il n'est pas aisé de trancher dans tous les cas. Il existe des formes de transition impossibles à classer : formes pancytopéniques avec atteinte médullaire sans splénomégalie d'évolution aiguë qu'il est difficile d'inclure dans le premier groupe, tuberculoses pancytopéniques aiguës où manquent les arguments anatomiques et bactériologiques qui les rattacheraient au second groupe.

C'est le cas des observations que nous allons présenter : elles ont l'allure évolutive des tuberculoses malignes sans en avoir les critères anatomiques ou bactériologiques du moins quand la vérification a pu être faite.

En tout état de cause si la distinction est impossible à établir, l'attitude thérapeutique,elle,reste la même devant des troubles sanguins identiques engendrés par la même maladie.

2/- MATERIEL ET METHODE

Sur les six observations de pancytopénie que nous présentons, la première provient d'un service de Médecine Interne et n'a été suivie en Hématologie qu'au titre de consultations. Les cinq autres malades ont été hospitalisés dans le service d'Hématologie.

Nous donnerons pour commencer les résumés cliniques, nous résumerons sous forme de tableaux les données hématologiques, biologiques et immunologiques ainsi que leur évolution. Suivront les commentaires : sur le plan hématologique, pathogénique, diagnostique, enfin sur le plan de l'évolution sous traitement.

LES RESUMES CLINIQUES

OBSERVATION N° 1 (Médecine Interne)

Madame DUC... Noémie, 86 ans, sans antécédents pathologiques notables. Hospitalisée le 09.XII.1963 pour asthénie et anémie. L'asthénie remontait à 6 mois associée à une anorexie et un amaigrissement progressifs.

Examen : hépatomégalie sans splénomégalie ni adénopathies. Radiographie thoracique normale. La vitesse de sédimentation est élevée 60 mm à la première heure et 110 à la 2ème heure. La pancytopénie est sévère (cf. tableau p.22). La moelle, déserte, ne présente pas d'anomalies particulières. Les transfusions répétées restent sans effet; l'évolution sera précipitée par une fracture du col du fémur à l'origine d'escarres : décès dans l'hecticité et la cachexie. A la vérification, les parenchymes hépatique et splénique sont truffés de follicules tuberculeux à centre caséeux.

OBSERVATION N° 2

M. SAN... Restituto, 81 ans, d'origine espagnole.

Entre dans le service le 4 janvier 1971 pour anémie sévère, état subfébrile, amaigrissement de 10 kg en 6 mois. Silicose reconnue, déjà traitée par l'isoniazide sans résultat. Egalement antécédents de purpura ecchymotique sans anomalies hématologiques notables.

Examen : tension artérielle basse, ni splénomégalie, ni hépatomégalie, ni adénopathie.Radio-thoracique : images suspectes de silico-tuberculose sans preuve bactériologique. La pancytopénie, la fièvre, la baisse de

l'état général orientent vers la tuberculose. La moelle est pauvre sans éléments leucoblastiques. Le traitement (P.A.S. 15 g. Streptomycine, 1 g. Isoniazide, 600 mg. Betnesol) normalise la température, cependant que la ponction-biopsie du foie montre des lésions folliculaires avec cellules épithélioïdes et de Langhans indemnes de nécrose caséeuse.

Le 14.2.72 : collapsus cardio-vasculaire d'origine indéterminée suivi d'un épisode psychiatrique d'autodestruction. Les neuroleptiques n'empêchent pas la situation de se dégrader et le malade succombre le 23.2. 1972. La ponction lombaire faite avant l'exitus montrait un liquide contenant moins de 2 éléments cellulaires et une albuminorachie de 0,45 g/l. Vérification non faite.

OBSERVATION N° 3

M. FOUL... Joseph, 74 ans, sans antécédents hématologiques.

- Août 1968 adénite tuberculeuse traitée à l'isoniazide pendant 5 mois;

- entre dans le service en août 1969 pour pancytopénie, fièvre, splénomégalie.

Examen : hépato-splénomégalie, adénopathies jugulocarotidiennes droites, dures, indolores.

Ponction-biopsie du foie : cellules épithélioïdes, cellules de Langhans sans nécrose caséeuse. En raison des antécédents d'adénite, le diagnostic de tuberculose splénique est admis. Le traitement est institué (Streptomycine 1 g., Isoniazide 600 mg., P.A.S., Méthylprednisone). Au bout d'un mois, c'est le statu quo hématologique, la splénectomie est décidée. L'histologie est confirmative : nodules tuberculeux à caséum ramolli. Suites simples sous traitement. L'état général s'améliore progressivement, le malade reprend du poids.

Avril 1970 : hématodermie faite de lésions papuleuses et nodulaires érythémateuses dont la biopsie affirme la nature leucémique. Le sang contient 11 % d'éléments leucoblastiques. La moelle est pauvre, les éléments qui dominent permettent de poser formellement le diagnostic de leucose aiguë myéloblastique. Evolution fatale en 2 mois ; autopsie non faite.

OBSERVATION N° 4

M. SOUM... Bakary, 41 ans, d'origine sénégalaise, en France depuis 10 ans. Entre le 20.4.1971 pour bronchopneumopathie. Antécédents de paludisme.

Examen : aspect cachectique, fièvre (T° à 40°), splénomégalie à 3 travers de doigts, hépatomégalie discrète, pancytopénie, insuffisance hépatique sévère. La moelle est riche sans éléments suspects, ni parasites. On y trouve des cellules épithélioïdes. Sérodiagnostics négatifs ainsi que plusieurs hémocultures. La cuti-réaction tuberculinique est négative, l'intradermo réaction à 10 unités également, celle-ci reste négative 10 jours plus tard (cf : tableau p.23)et ne deviendra positive que plus de 3 semaines après le début de l'hospitalisation. Ponction-biopsie de foie et splénogramme: cellules épithélioïdes et de Langhans. Le traitement (Isoniazide 600 mg., Ethambutol 1g.50), améliore l'état général mais n'influence pas la pancytopénie qui ne se répare qu'à la faveur du traitement corticoïde (Méthylprednisolone 40 mg/j.). Les traitements antibacillaire et corticoïde font régresser le volume de la rate et normalisent la température.

Celle-ci reprend en novembre, de même que s'élève l'éosinophilie. L'origine de l'éosinophilie n'est pas retrouvée; par contre l'hypothèse d'une rechute de paludisme suggérée par une sérologie à 1/1280 (Pl. malariae) est confirmée par l'efficacité de la NIVAQUINE.

Au bout d'un an, guérison hématologique. Seules persistent une petite splénomégalie séquellaire et une élévation modérée de la vitesse de sédimentation.

Le malade est autorisé à reprendre le travail.

OBSERVATION N° 5

M. COR... Paulin, 66 ans, cultivateur.

Entre pour anémie et poussées fébriles avec élévation de la vitesse de sédimentation, hyperfibrinémie et hypergammaglobulinémie. A présenté de façon fugace, à plusieurs reprises, une éruption maculeuse prurigineuse respectant la face, qui a été interprétée comme allergique. A son entrée : température oscillant à 38°-39°5.

Examen : hépatomégalie isolée à 3 travers de doigts, sans splénomé-

galie ni signes d'hypertension portale. Les tomographies pulmonaires montrent des lésions probablement anciennes du sommet gauche. La cuti-réaction à la tuberculine est négative mais l'intradermo-réaction positive à 10 unités. Le diagnostic de tuberculose est évoqué en raison de la gravité de l'état général et de la coexistence d'une anémie et d'une leucopénie, toutes les recherches d'un foyer infectieux ou d'une collagénose étant par ailleurs négatives. Le diagnostic sera confirmé par trois éléments : la découverte à la laparoscopie de granulations péritonéales, hépatiques et spléniques dont la biopsie montre qu'elles sont constituées de "zones de nécrose acidophiles caséiformes entourées d'une coque histiocytaire et fibroblastique"; deuxième élément : l'efficacité du traitement (Streptomycine 1 g/j, Isoniazide 600 mg/j, Ethambutol 750 mg/j., Methylprednisolone 40 mg/j.) et enfin la mise en évidence du bacille de Koch par myéloculture. Après 3 mois de traitement et d'amélioration de l'état général survient une aggravation marquée par la réapparition de la température et d'une éruption cutanée généralisée. Malgré la disparition des granulations péritonéales, la pancytopénie persiste (cf: tableau p.24). L'aspect histologique des lésions cutanées est celui d'une angéïte nécrosante. Le tableau s'aggrave rapidement,le malade décède en quelques jours.

A l'autopsie des lésions vasculaires sont trouvées au niveau de nombreux viscères où elles coexistent avec des lésions ischémiques. La seule lésion tuberculeuse est trouvée au niveau de la rate où elle revêt l'aspect d'une nécrose caséeuse sans couronne épithélioïde.

En résumé, tuberculose splénique, hépatique, péritonéale et médullaire chez un malade qui présente probablement dès le début les manifestations cutanées d'une angéite allergique nécrosante d'évolution fatale.

OBSERVATION N° 6

M. PER... Paul, 78 ans, sans antécédents tuberculeux connus.

Hospitalisé le 21 février 1972 pour asthénie et anorexie datant d'un mois, pancytopénie et état fébrile.

Examen : état général très altéré, hépatomégalie isolée, sans splénomégalie ni adénopathies; cuti-réaction tuberculinique négative, vitesse de sédimentation élevée.

Sur la radiographie pulmonaire on retient une image suspecte étiquetée "pneumopathie atypique".

L'anémie macrocytaire hyperchrome, la présence de mégaloblastes dans une moelle par ailleurs très pauvre font suspecter la maladie de Biermer. Mais le test de Schilling est dans les limites de la normale, la vitamine B_{12} ne corrige pas la pancytopénie, bien au contraire (cf : tableau p.25). Par ailleurs en gastroscopie, la muqueuse offre l'aspect d'une gastrite hypertrophique et ne permet pas d'évoquer ce diagnostic.

Le malade reste fébrile et continue de maigrir (cinq kg en un mois).

21 mars : découverte d'une miliaire à petits grains diffuse dans les deux champs pulmonaires qui impose le diagnostic de tuberculose. Il sera confirmé par l'image du myélogramme : présence, dans une moelle très pauvre de plusieurs amas de cellules épithélioïdes. Et de fait sous traitement (Rifampicine 400 mg., Isoniazide 600 mg/j, Streptomycine 1g/j, Méthylprednisolone 15 mg.), l'amélioration de l'état général est rapide avec défervescence thermique et reprise de l'appétit.

OBS. N° 1 - Mme DUC...

DATES	GR x $10^6/_{mm^3}$	Hb g/100 ml	RETICULOCYTES par mm^3	LEUCOCYTES par mm^3	PN %	PLAQUETTES par mm^3	MOELLE OSSEUSE	PARTICULARITES
09.12.1963	1,6	5,2		3.500	42	40.000	Déserte (aspect cytologique et histologique)	(1) V.S. 60 mm 2% myélocytes 3% érythroblastes
24.12.1963	2,4	7,5		3.200	50			myélocytes 1% leucoblastes 1%

OBS. N° 2 - M. SAN...

DATES	GR x $10^6/_{mm^3}$	Hb g/100 ml	RETICULOCYTES par mm^3	LEUCOCYTES par mm^3	PN %	PLAQUETTES par mm^3	MOELLE OSSEUSE	PARTICULARITES
04.01.1971	3,3	10,5		1.900	60	80.000	myélogramme très pauvre	
22.01.1971				600		100.000	histologie : -étalement extrêmement pauvre en éléments hématopoïétiques - plasmocytose	4% plasmocytes dans le sang
25.01.1971	2,5	9,5	22.000	900		100.000		
25.01.1971 - TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX - CORTICOIDES 01.02.1971								
18.02.1971	3,3	12,9	13.000	2.500	82	40.000		
22.02.1971				2.800		80.000		

(1) - Vitesse de sédimentation à la première heure.

OBS. N° 3 - M. FOUL...

DATES	R x 10^6/mm^3	Hb g/100 ml	RETICULOCUTES par mm^3	LEUCOCYTES par mm^3	PN %	PLAQUETTES par mm^3	MOELLE OSSEUSE	PARTICULARITES
07.08.1969	2,4	8,5	11.000	1.400	58	10.000	Cytologie: riche avec blocage incomplet au stade promyélocytaire. Plasmocytose modérée. Splénogramme: riche, présence de cellules épithélioïdes	V.S. 6 mm 2% myéloblastes 4% myélocytes
09.08.1969 - TUBERCULOSTATIQUES + CORTICOIDES								
23.08.1969	2,4	7,9		4.000	62	30.000		
04.09.1969	2,5	9,1		4.800	64	40.000		
12.09.1969 - SPLENECTOMIE								
26.IX.1969	2,8	9,5	23.000	8.400	60	110.000		V.S. 2 mm présence de plaquettes géantes
24.04.1970	4,3	13,5		17.000	46	220.000	Adénogramme: éléments d'aspect leucoblastique Myélogramme: pauvre, myéloblastes très atypiques	
18.0.1970	2,1	5,5		129.000	<1%	120.000		80% myéloblastes 20% érythroblastes

OBS. N° 4 - M. SOUM...

DATES	GR x 10^6/mm^3	Hb g/100 ml	RETICULOCYTES par mm^3	LEUCOCYTES par mm^3	PN %	PLAQUETTES par mm^3	MOELLE OSSEUSE - RATE	PARTICULARITES
21.04.1971	2,9	9,6	50.000	1.800	58	30.000	Myélogramme: riche avec présence de cellules épithélioïdes Splénogramme: riche, présence de cellules épithélioïdes.	T.S. 101/mm
05.05.1971 - TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX								
01.06.1971 05.06.1971	1,9	7,8	93.000	1.600	46	10.000	Myélogramme: peu riche érythroblastose plasmocytose	Myélocytes 2% métamyélocytes 2%
15.06.1971 - CORTICOIDES								
13.07.1971	3,6	12,5	5.000	3.300	46	130.000		8% éosinophiles dans le sang
18.11.1971	3,8	12,4	10.000	7.200	54	290.000		13% éosinophiles
8.12.1971	4,1	13,5		6.200	37		Myélogramme pauvre, éosinophilie prédominance de la lignée granuleuse	
12.01.1972	4,2	14		8.000	40			22% éosinophiles

Obs. N° 5 - M. CORR...

DATES	GR x $10^6/mm^3$	Hb g/100 ml	RETICULOCYTES par mm^3	LEUCOCYTES par mm^3	PN %	PLAQUETTES par mm^3	MOELLE OSSEUSE	PARTICULARITES
05.07.1971	2,3	7,5	13.000	2.900	53	140.000		V.S. 130 mm
15.07.1971	1,7	7,5		2.700		110.000	Myélogramme pauvre: blocage myélocytaire	
23.07.1971	1,8	7,3		1.200		90.000	Myélogramme riche, polymorphe : -réaction éosinophilique -plasmocytose inflammatoire -érythroblastopénie relative -présence d'éléments "monocytoïdes" atypiques en amas.	
30.07.1971	1,5	6,6	4.000	1.400	82	90.000		
31.07.1971 - TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX ET CORTICOÏDE								
10.08.1971	3,1	11		2.200	77	90.000		
03.11.1971	2,4	9,1	2.000	3.300	50	360.000	Myélogramme très riche : -érythroblastopénie -plasmocytose -coloration de Perls (sidéroblastes:84 %)	
26.11.1971	1,8	7,7	28.000	11.600	92/200	80.000		

LES DONNEES HEMATOLOGIQUES ET LEUR EVOLUTION

OBS. N° 6 - M. PERR...

DATES	GR x 10^6/mm^3	Hb g/100 ml	RETICULOCYTES par mm^3	LEUCOCYTES par mm^3	PN %	PLAQUETTES par mm^3	MOELLE OSSEUSE	PARTICULARITES
14.02.1972	2,3	8,5		2.000	64			V.S. 145 mm
22.02.1972	2,1	7,7		2.200	60	140.000	myélogramme peu riche sans anomalies morphologiques, pas de mégacaryocytes.	
28.02.1972	2,3	8,6		2.300	42	160.000		
03.03.1972							BIOPSIE: prédominance des érythroblastes qui sont hypertrophiques et dystrophiques; aucune myélofibrose. Ni myélome, ni leucose.	
16.03.1972	2,4	8,5		1.800	89	110.000		
16.03.1972 - TRAITEMENT ANTITUBERCULEUX ET CORTICOÏDES								
21.03.1972			34.000	1.900		80.000	Myélogramme très pauvre : -érythroblastes normaux ou macrocytaires -plasmocytose modérée -plusieurs amas de cellules épithélioïdes	
27.03.1972	2,2	7,1	15.000	1.700	66	50.000		

DONNES BIOLOGIQUES

Observ. N°	Dates	ELECTROPHORESE						BILAN HEPATIQUE					HEMOSTASE			
		Protéines totales g/l	Albumine %	α_1 globulines %	α_2 globulines %	β globulines %	γ globulines %	Bilirubine totale mg/l	Bilirubine non conjuguée mg/l	Cholestérol g/l	Phosphatases alcalines mUI	Transaminases TGP mUI	Fibrinogène g/l	Taux de Prothrombine %	Temps de Thrombine / témoin	Consommation de Prothrombine (1) (Plaquettes/mm^3)
2	05.01.1971	76	38	3,5	6,5	8	44									23"
	13.01.1971												3,5	75	15" (16")	(120.000)
3	08.08.1969	59	52	9	7	13	19	26	21	1,45	18	17	2,5	74	16" (15")	15" (10.000)
4	27.04.1971	60	40	7	8	10	35	36	23	0,85	225	49	1,6	63	19" (17")	15" (10.000)
	07.07.1971							8	6	2,20	84	49	3,2	100	19" (15")	33" (130.000)
	18.11.1971									2,15	201	19	6,4	87	25" (17")	44" (220.000)
	08.03.1972	72	44,5	4	10,5	11,5	29,5									
5	05.07.1971	60	47	5	10	10,5	27	5,5	2,25	1,25	19	18	4,8	100	17" (15")	59" (100.000)
	09.08.1971							64 (2)	22	1,15	55	610				
	05.11.1971	67	37,5	5,5	9,5	13	34,5									
6	23.02.1972	59	43	5,5	14	11,5	26	12,5	11,75	1,80	15	21	7,2	100	25" (18")	60" (110.000)
	29.03.1972	57	45	5,5	10	13,5	26				100		3,2	87	22" (18")	27" (80.000)

(1) - Temps de Quick sérique à la 3è heure selon la technique de Quick & Favre Gilly (Normal : temps > 25")

(2) - Ictère secondaire à un essai de traitement par la Rifadine (Rifampicine), traitement qui sera rapidement arrêté.

DONNEES IMMUNOLOGIQUES

	Cuti-réaction à l'entrée (1)	intradermo-réaction à la Tuberculine 10 U.
2	++	
3	-	
4	-	- (2) + (3)
5	-	+ (4)
6	-	

Dates	IMMUNOGLOBULINES g/l			Anticorps Anti-tissus	Titre
	IgG	IgA	IgM		
1.2.1971				Anti-muscle lisse	1/10
				absence	
Avril 71	22 (5)	4,6	11	anti-noyaux de leucocytes anti-noyaux d'hépatocytes	présence + 1/30
Mars 72	21	3	3,75	absence	
Juil.71	21	10,5	0,80	anti-noyaux d'hépatocytes anti-noyaux de leucocytes	1/10 présence +
Déc. 71	18,5	9,4	1	anti-muscle lisse absence d'anticorps anti-noyaux	1/100
22.02.72				anti-noyaux d'hépatocytes anti-noyaux de leucocytes anti-muscle lisse	1/50 présence + 1/50
28.03.72				anti-noyaux d'hépatocytes anti-noyaux de leucocytes	1/50 présence +

1.- tuberculinique
2.- 10 jours après l'entrée
3.- 25 jours après l'entrée
4.- 30 jours après l'entrée

5.- Normal : IgG : 11,7 ± 2,7
IgM : 22 ± 0,8
IgA 1,2 ± 0,5

COMMENTAIRES

LE SANG PERIPHERIQUE

La pancytopénie est constante comportant :

1°.- Une anémie normochrome dans tous les cas,
macrocytaire dans les observations 3, 5 et 6.
Dans la 3ème et la 6ème existe une mégaloblastose médullaire avec test de Schilling normal. Les deux observations sont comparables au cas publié par OLMER (17); mais le test de Schilling était de type biermérien; l'anémie toutefois ne réagissait pas à la vitamine B_{12}. A propos de ce cas OLMER émet l'hypothèse que la mégaloblastose représenterait une des manifestations possibles de l'atteinte médullaire par la tuberculose.

2°.- Une leucopénie constante également. Elle descend jusqu'à 600 éléments dans l'observation n° 2 et dans tous les cas porte sur tous les leucocytes, la formule restant normale.

3°.- Une thrombopénie : les plaquettes se situent autour de 100.000/mm^3 dans 3 observations; elle est beaucoup plus marquée (40.000 obs. n° 1, 30.000 obs. n° 4 et 10.000 obs. n° 3) dans les 3 autres.

L'évolution de la pancytopénie peut être jugée dans les observations 2, 3, 4 et 5. L'état hématologique périphérique redevient normal dans les observations 3 et 4 en même temps que se normalise l'état clinique. Au contraire dans les observations 2 et 5 la pancytopénie persiste jusqu'au décès du malade. Il est donc frappant de constater que l'évolution hématologique peut avoir la valeur d'un test pronostique.

La présence de quelques myéloblastes (2 %) au tout début de l'observation n° 3 est le seul exemple que nous ayons trouvé qui rappelle de loin les observations de réaction leucémoïde de la littérature. Cette myélémie très discrète a tout à fait disparu ensuite pendant un an d'évolution. L'étude histologique de la pièce de splénectomie n'a pas montré de métaplasie myéloïde. Au moment où nous avons constaté cette myélémie la moelle était riche et la granulopoïèse paraissait bloquée au stade promyélocytaire, toutefois le compte rendu précisait que l'aspect cytologique n'était pas celui d'une leucose aiguë.

Toutes les recherches immuno-hématologiques sont restées négatives. Dans l'observation n° 4, en raison de signes discrets d'hémolyse, on a effectué la mesure de la durée de vie des hématies par le Chrome 51 : il n'existait pas de séquestration splénique. Quant à la coagulation, en dehors de la thrombopénie, nous n'avons pas rencontré de troubles majeurs de l'hémostase.

LA MOELLE OSSEUSE

Les aspects du myélogramme sont variables : dans les observations 1, 2, 5 et 6, la moelle est pauvre alors que dans les cas n° 3 et 4 les images sont plus complexes. Toutefois chez ces deux derniers malades, la moelle est riche au premier prélèvement.

- Cas n° 3 : avant splénectomie la moelle est riche, hétérogène avec plasmocytose, blocage de la granulopoïse; les érythroblastes sont dysmorphiques et macrocytaires.

- Chez le 4ème malade également on trouve une plasmocytose dans une moelle riche. En cours de traitement on remarque une érythroblastose > 60 % normoblastique. Sous corticothérapie la moelle devient franchement pauvre et l'érythroblastose disparaît. Le diagnostic est suggéré par la constatation de cellules géantes et épithélioïdes.

Au total, nous retiendrons des aspects non spécifiques et des aspects spécifiques :

- non spécifiques : l'hypoplasie et l'aplasie
  le blocage de la granulopoïèse (3 et 5)

. la plasmocytose médullaire (banale et fréquente)

. une érythroblastose (observation 4), cas de VIDAL (63) et DESLANDRES (30)

. une mégaloblastose médullaire avec test de Schilling normal (cas n° 3 et 6).

Des aspects spécifiques, tout au moins dans ce contexte :

. la présence de cellules épithélioïdes (n° 4 et 6) dont on rapprochera la mise en évidence du bacille de Koch par culture (obs. 5).

L'impression que l'on retire de ces deux examens c'est la grande diversité et le caractère parfois déroutant des réactions possibles du système hématopoïétique à l'agression tuberculeuse.

INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Il y a lieu de distinguer les anomalies sanguines liées à l'atteinte directe de la moelle et d'autre part celles qui relèvent de l'hypersplénisme c'est-à-dire les pancytopénies à moelle riche.

Dans la première éventualité, la dystrophie médullaire, illustrée par 2 observations publiées par PUECH (58), est directement responsable des troubles sanguins divers. Dans le myélogramme du malade n° 5 par exemple on trouve un aspect souvent vacuolaire des éléments granuleux, une érythroblastopénie de morphologie normale qui est responsable de la persistance de l'anémie alors que la moelle est riche; on trouve aussi en certains points des éléments "monocytoïdes" atypiques souvent regroupés en amas et qui ont fait discuter une monomyéloblastose débutante. Ce dernier aspect est signalé dans l'observation que rapporte MIGUIERES (47).

Un autre exemple est donné par la réaction mégaloblastique (obs. 3 et 6) qui serait un mode de réponse de la moelle à la tuberculose.

L'hypersplénisme exerce son action cytopéniante par trois mécanismes (5, 43) : dans la rate, dans le sang et dans la moelle.

1°.- DANS LA RATE

anémie par séquestration et destruction des globules rouges. JANDL (38) explique cette action par la séquence : stase du fait de la splénomégalie, ralentissement des échanges, baisse du glucose, glycolyse accélérée dans les hématies, fragilisation et érythrolyse.

2°.- DANS LE SANG

la cytopénie s'explique par l'existence d'anticorps spléniques responsables de l'agression intravasculaire des éléments figurés. Exemple : dans l'observation de WEISSMANN-NETTER (66) il existe des anticorps antileucocytaires.

3°.- DANS LA MOELLE

la rate exercerait une inhibition des derniers stades de la granulopoïèse grâce à une "hormone" splénique dont l'existence n'est pas prouvée.

INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Il y a lieu de distinguer les anomalies sanguines liées à l'atteinte directe de la moelle et d'autre part celles qui relèvent de l'hypersplénisme c'est-à-dire les pancytopénies à moelle riche.

Dans la première éventualité, la dystrophie médullaire, illustrée par 2 observations publiées par PUECH (58), est directement responsable des troubles sanguins divers. Dans le myélogramme du malade n° 5 par exemple on trouve un aspect souvent vacuolaire des éléments granuleux, une érythroblastopénie de morphologie normale qui est responsable de la persistance de l'anémie alors que la moelle est riche; on trouve aussi en certains points des éléments "monocytoïdes" atypiques souvent regroupés en amas et qui ont fait discuter une monomyéloblastose débutante. Ce dernier aspect est signalé dans l'observation que rapporte MIGUIERES (47).

Un autre exemple est donné par la réaction mégaloblastique (obs. 3 et 6) qui serait un mode de réponse de la moelle à la tuberculose.

L'hypersplénisme exerce son action cytopéniante par trois mécanismes (5, 43) : dans la rate, dans le sang et dans la moelle.

1°.- DANS LA RATE

anémie par séquestration et destruction des globules rouges. JANDL (38) explique cette action par la séquence : stase du fait de la splénomégalie, ralentissement des échanges, baisse du glucose, glycolyse accélérée dans les hématies, fragilisation et érythrolyse.

2°.- DANS LE SANG

la cytopénie s'explique par l'existence d'anticorps spléniques responsables de l'agression intravasculaire des éléments figurés. Exemple : dans l'observation de WEISSMANN-NETTER (66) il existe des anticorps antileucocytaires.

3°.- DANS LA MOELLE

la rate exercerait une inhibition des derniers stades de la granulopoïèse grâce à une "hormone" splénique dont l'existence n'est pas prouvée.

INTERPRETATION PATHOGENIQUE

Il y a lieu de distinguer les anomalies sanguines liées à l'atteinte directe de la moelle et d'autre part celles qui relèvent de l'hypersplénisme c'est-à-dire les pancytopénies à moelle riche.

Dans la première éventualité, la dystrophie médullaire, illustrée par 2 observations publiées par PUECH (58), est directement responsable des troubles sanguins divers. Dans le myélogramme du malade n° 5 par exemple on trouve un aspect souvent vacuolaire des éléments granuleux, une érythroblastopénie de morphologie normale qui est responsable de la persistance de l'anémie alors que la moelle est riche; on trouve aussi en certains points des éléments "monocytoïdes" atypiques souvent regroupés en amas et qui ont fait discuter une monomyéloblastose débutante. Ce dernier aspect est signalé dans l'observation que rapporte MIGUIERES (47).

Un autre exemple est donné par la réaction mégaloblastique (obs. 3 et 6) qui serait un mode de réponse de la moelle à la tuberculose.

L'hypersplénisme exerce son action cytopéniante par trois mécanismes (5, 43) : dans la rate, dans le sang et dans la moelle.

1°.- DANS LA RATE

anémie par séquestration et destruction des globules rouges. JANDL (38) explique cette action par la séquence : stase du fait de la splénomégalie, ralentissement des échanges, baisse du glucose, glycolyse accélérée dans les hématies, fragilisation et érythrolyse.

2°.- DANS LE SANG

la cytopénie s'explique par l'existence d'anticorps spléniques responsables de l'agression intravasculaire des éléments figurés. Exemple : dans l'observation de WEISSMANN-NETTER (66) il existe des anticorps antileucocytaires.

3°.- DANS LA MOELLE

la rate exercerait une inhibition des derniers stades de la granulopoïèse grâce à une "hormone" splénique dont l'existence n'est pas prouvée.

Dans les cas n° 1 et 2, la pancytopénie est due à une aplasie médullaire. Chez le 3ème malade c'est l'hypersplénisme qui doit être retenu : la moelle est riche, la pancytopénie réparée après splénectomie.

Les 3 derniers, on l'a vu, présentent dans la moelle des lésions spécifiques; il semble que l'atteinte médullaire soit directement en cause.

LE PROBLEME DU DIAGNOSTIC

Après avoir suspecté l'étiologie tuberculeuse, il s'agit d'en apporter la preuve bactériologique ou anatomique.

Dans les cinq cas suivis en hématologie le diagnostic a été discuté dès le stade clinique de sorte que le problème a été limité à la seconde étape. La bactériologie est extrêmement décevante puisqu'elle n'est positive qu'une fois. De sorte que bien souvent dans la tuberculose splénique le diagnostic est d'ordre histologique corroboré au besoin par le résultat thérapeutique. La biologie (vitesse de sédimentation, électrophorèse, etc...) n'a qu'une valeur d'orientation.

Observation n° 2

Argument de diagnostic : la présence dans le foie de cellules épithélioïdes et de Langhans sans nécrose caséeuse,
Le test thérapeutique n'a pas de valeur, le recul est insuffisant. Toutefois on note une amorce de correction des déficits sanguins. Cliniquement il manquait la splénomégalie.

La cuti-réaction était positive (++) et la vitesse de sédimentation à 150 mm, ce sont là des signes d'orientation. Peut-on se baser sur le seul argument anatomique? La conviction n'est pas totale et c'est à défaut d'un diagnostic plus plausible qu'il faut admettre la tuberculose, en raison aussi des antécédents de silicose.

Observation n° 3

Antécédents d'adénite tuberculeuse, hépatosplénomégalie, pancytopénie fébrile, ici les arguments sont de taille et la pièce de splénectomie confirmera la suspicion fondée sur la clinique. En effet l'examen anatomopathologique montre des nodules tuberculeux à céseum rammoli. A noter que la vitesse de sédimentation a toujours été normale tout au long de l'évolution.

Observation n° 4

Le malade s'est présenté dans un tableau d'insuffisance hépatique sévère, avec splénomégalie et pancytopénie et température à 40° en plateau. La cuti-réaction tuberculinique négative ainsi que l'intradermo réaction ont désorienté les recherches. Mais après 10 jours de traitement anti-tuberculeux l'intradermo s'est positivée. La confirmation histologique (follicules épithélioïdes et giganti-cellulaire à centre discrètement nécrotique dans le foie, épithélioïdes et giganti-cellulaires dans la rate) et cytologique (cellules épithélioïdes dans la moelle) emporte la conviction.

Observation n° 5

Le diagnostic repose sur les données de la laparoscopie, sur l'histologie de la rate (granulation) et surtout sur la myéloculture. Ici également il a fallu l'intradermo-réaction à la tuberculine pour révéler l'allergie.

Observation n° 6

C'est l'apparition d'une miliaire pulmonaire typique qui a levé le doute sur l'origine des troubles hématologiques. Au myélogramme : présence de plusieurs amas de cellules épithélioïdes. La cuti-réaction tuberculinique était négative.

En somme, en présence d'une pancytogénie le diagnostic peut être évoqué sur des arguments cliniques : asthénie, amaigrissement, fièvre; à l'examen : splénomégalie, hépatomégalie; les antécédents tuberculeux pulmonaires, ou ganglionnaires surtout s'ils sont proches, apportent naturellement une orientation précise.

La cuti-réaction tuberculinique n'a de valeur que si elle est fortement positive; sa négativité n'infirme pas le diagnostic. L'histologie (foie, rate, moelle) est indispensable au diagnostic si le bacille de Koch n'est pas mis en évidence; enfin l'évolution favorable sous traitement est un des meilleurs critères du diagnostic.

THERAPEUTIQUE ET EVOLUTION

Seules seront envisagées les observations 2, 3, 4 et 5 dans lesquelles le recul est suffisant. Chez tous ces malades, le traitement a comporté l'antibiothérapie antituberculeuse associée d'emblée ou dans un second temps aux corticoïdes. La seule indication opératoire a été motivée, chez le 3ème malade, par la persistance d'une thrombopénie à 40.000 plaquettes/mm^3.

. Les résultats hématologiques (cf. tableau) ont été : médiocres dans le 2ème cas (persistance de la pancytopénie), satisfaisants dans la 5ème observation, bons chez le 3ème malade et excellents dans le cas n° 4.

. Sur le plan clinique :

- dans la 2ème observation l'amélioration a été de courte durée. Nous n'avons pas d'explication, en l'absence de vérification, sur la cause du décès survenu quelques jours après un collapsus cardiovasculaire.

- chez le 3ème malade, l'état clinique et l'hémogramme n'ont été franchement améliorés qu'après splénectomie. La pancytopénie n'avait été corrigée que partiellement (leucocytes), et même après splénectomie l'anémie sera longue à disparaître puisque ce n'est que 8 mois après l'intervention que les hématies atteignent le chiffre de 4.300.000/mm^3. La thrombopénie elle, a été réparée dans la semaine qui a suivi l'intervention.

- 4ème malade : plus que les antibacillaires c'est la corticothérapie qui a amélioré l'état clinique. L'évolution hématologique a été parallèle : en effet c'est avec les corticoïdes que s'amorce la restauration des différents déficits, thrombopénie en premier.

- Dans l'observation n° 5, l'état général s'améliore sous traitement contrairement à la pancytopénie dont seule est corrigée, et encore de façon très discrète, la leucopénie. Notons que ce malade avait été pendant 15 jours à la méthylprednisolone (32 mg/j) seule; ce traitement n'avait modifié aucun des éléments de la pancytopénie qui avait continué à s'aggraver. L'évolution fatale semble avoir été le fait de l'action conjuguée de l'angéïte nécrosante et de la tuberculose comme en témoigne la persistance des lésions de nécrose caséeuse de la rate sur la pièce d'autopsie.

. L'évolution histologique a pu être appréciée chez 2 malades : dans la 4ème observation elle est lente et ne suit pas l'amélioration clinique; ainsi, 8 mois après le début du traitement on trouve encore dans le foie

des nodules épithélioïdes et giganti-cellulaires. Par contre dans l'observation n° 5 les granulations tuberculeuses sur le foie et la rate disparaissent en 4 mois. Mais à la phase terminale il semble que la tuberculose ait subi une flambée qui expliquerait les lésions trouvées à l'autopsie.

En définitive le traitement médical n'est pas toujours suffisant pour guérir les lésions tuberculeuses et pour réparer la pancytopénie. Le recours à la chirurgie s'impose dans bien des cas (52). C'est ainsi que dans les 10 observations que nous avons colligées dans les cas de la littérature (1, 22, 23, 27, 32, 39, 46, 54, 56, 60), 8 fois la guérison complète a été obtenue grâce à la chirurgie. Lorsque la pancytopénie est corrigée les 3 lignées le sont à des degrés variables et plus ou moins rapidement : la thrombopénie l'est plus vite que la leucopénie elle-même plus rapidement que l'anémie; celle-ci met des semaines voire des mois avant une réparation définitive.

°

° °

Si l'on considère l'évolution globale chez ces malades, la gravité du tableau clinique et hématologique initial, et d'autre part le fait que dans une observation la tuberculose a fait la place à une leucose, que dans une deuxième elle a sans doute favorisé la rechute d'un paludisme et que dans une troisième elle est associée à une angéite allergique nécrosante, on peut se demander :

1°.- s'il n'existe pas de rapport entre la tuberculose et ces entités morbides; et quelle est la responsabilité de la tuberculose dans l'évolution fatale.

2°.- si l'existence des désordres immunitaires (anergie tuberculinique, présence d'anticorps anti-tissus) ne témoigne pas d'un déséquilibre dans les processus de défense qui peut expliquer l'éclosion de la tuberculose aussi bien que de l'angéite nécrosante voire de la leucose.

Nous envisagerons donc successivement dans la discussion :

1°)- la tuberculose et le paludisme,
2°)- la tuberculose et les hémopathies malignes,
3°)- la tuberculose et l'angéite nécrosante,
4°)- l'hypothèse d'un substratum immunologique.

D I S C U S S I O N

1°.- TUBERCULOSE ET PALUDISME

Dans l'observation n° 4 tout se présente comme si la tuberculose avait "réveillé" le paludisme. Ce sujet vivait en dehors d'une zone d'endémie paludéenne depuis 10 ans et n'avait jamais fait de rechute.

Apparemment il vivait en parfait équilibre immunitaire avec le parasite. Huit mois après avoir présenté une tuberculose splénique, se produit la rechute. On peut parfaitement concevoir que l'atteinte splénique a été suffisamment sévère et les lésions suffisamment étendues pour favoriser une baisse de l'immunité. La rate en effet intervient dans l'établissement de l'immunité acquise et le maintien d'une infection latente (20), elle contrôle l'équilibre hôte-parasite et conditionne les mécanismes de résistance naturelle à l'infestation paludéenne. Que vienne à se rompre cet équilibre et l'hôte offrira un terrain favorable au parasite à l'occasion d'une "insuffisance splénique" fonctionnelle. (FABIANI cité par AMBROISE-THOMAS (20)).

2°.- TUBERCULOSE ET HEMOPATHIES

Les rapports tuberculose-hémopathies peuvent schématiquement être discutés dans 3 circonstances :

a) La tuberculose complique une hémopathie connue et traitée (rôle des immuno-dépresseurs, des corticoïdes); ce sont les cas les plus fréquents et les mieux connus.

b) La simple coïncidence est parfaitement concevable pour des affections aussi fréquentes.

c) La tuberculose précède la leucose aiguë; ce sont les cas les plus rares et qui prêtent à discussion. En effet, il faut être certain qu'au moment où est diagnostiquée la tuberculose il n'existe pas de stigmates de leucose aiguë : leucémie aiguë authentique ou myéloblastose médullaire et sanguine traduisant l'existence d'une tuberculose maligne à expression hématologique (les tuberculoses aiguës pseudo-leucosiques de CHEVALLIER et J. BERNARD (7)).

Dans l'observation n° 3 la tuberculose splénique a été traitée et 8 mois après (août-avril), alors qu'elle était considérée comme guérie aussi bien sur le plan clinique qu'hématologique, survient une leucose aiguë myéloblastique authentique. Il semble que même en l'absence d'argument anatomique (vérification) il faille réfuter le diagnostic d'une tuberculose maligne. En effet on peut à la rigueur discuter deux hypothèses :

1°.- la tuberculose est venue compliquer la leucémie et l'a masquée comme cela a été décrit dans des leucémies chroniques (40); la splénectomie aurait favorisé l'éclosion de la leucémie.

2°.- la tuberculose aiguë nécrosante se serait révélée dans un premier temps par une pancytopénie ensuite par une formule leucémique (9).

Ces hypothèses peuvent être défendues point par point mais comme la leucose aiguë ne fait aucun doute (hématodermie confirmée par biopsie cutanée) il parait superflu de la faire puisqu'aussi bien manquent les critères histologiques en faveur de la tuberculose maligne.

Comment expliquer la succession dans le temps d'une tuberculose et d'une leucose? Simple hasard? Peut-être. Peut-être aussi l'organisme a-t-il "toléré" l'apparition de cellules leucémiques de la même manière qu'il a cessé de manifester une hypersensibilité retardée à la tuberculine (il s'agissait rappelons-le d'un sujet qui avait présenté dans ses antécédents des adénites tuberculeuses).

Il est difficile de dire d'ailleurs si, parmi les pseudo-leucémies décrites dans la littérature, il n'existe pas un certain nombre de leucémies aiguës authentiques.

3°.- TUBERCULOSE ET ANGEITE NECROSANTE

L'angéite allergique nécrosante du malade n° 5 entre dans le cadre des angéites nécrosantes qui a fait récemment l'objet d'une étude complète avec revue des cas de la littérature (65). Parmi les étiologies de ces angéites on trouve des infections profondes (entre autre la tuberculose) et des allergies médicamenteuses ou non (rôle certain des pénicillines et des sulfamides). La pathogénie serait, selon Mc COMBS (42) d'ordre immunitaire: (conflit antigène-anticorps localisé dans la paroi vasculaire).

Chez notre malade il semble que les deux affections aient évolué

simultanément mais on ne peut pas nier le rôle favorisant (en ce qui concerne la tuberculose) des corticoïdes sans couverture anti-bacillaire (avant son hospitalisation). Peut-être aussi la céphalotine a-t-elle joué un rôle dans l'allergie.

PROBLEME DE L'IMMUNITE

En définitive on peut se demander si dans tous ces cas il n'existe pas un trait commun à savoir une baisse de l'hypersensibilité retardée :

- absence d'hypersensibilité retardée acquise chez le malade n° 4, sujet de race noire, probablement non vacciné et qui a présenté une tuberculose péritonéale hépato-splénique et médullaire; forme clinique que l'on peut ranger dans la phase secondaire du cycle de Ranke.

- dépression d'une hypersensibilité retardée antérieurement acquise chez les autres malades tous assez âgés et pour quatre d'entre eux porteurs de séquelles cliniques (n° 3) ou radiologiques (obs. 2, 5, 6) d'une atteinte tuberculeuse ancienne.

Ce qui peut suggérer en outre un trouble de l'immunité c'est la présence (cf.tableau p.27)à des taux faibles il est vrai, d'anticorps anti-tissus chez plusieurs de ces mal des (2, 4, 5, 6). Il s'agit d'anticorps anti-nucléaires et d'anticorps anti-muscle lisse. La signification séméiologique de ces anticorps, à des taux faibles, n'est actuellement pas connue : ne peut-on pas rapprocher nos observations de faits mieux connus en clinique comme, par exemple, les anémies hémolytiques auto-immunes qui surviennent au cours de la leucémie lymphoïde?

Dans cette hypothèse s'expliqueraient à la fois la gravité de la forme clinique de tuberculose et le mauvais pronostic.

C O N C L U S I O N S

1°.- Les manifestations hématologiques de la tuberculose hépato-splénique ne sont pas univoques et caractéristiques. Les plus fréquentes d'entre elles paraissent être les pancytopénies : tantôt à moelle riche dans le cadre d'un "hypersplénisme", tantôt à moelle hypoplasique ou déserte. A la lumière des observations publiées il n'y a pas de différences cliniques ou hématologiques tranchées entre la tuberculose splénique dite à tort "primitive" ou isolée et la tuberculose aiguë à manifestations hématologiques que l'on rencontre chez des sujets anergiques.

2°.- Nous rapportons six observations de tuberculose hépato-splénique qui ont en commun une atteinte histologique du foie et une pancytopénie : elles vérifient les difficultés classiquement rencontrées dans l'affirmation du diagnostic de tuberculose.

Celui-ci est évoqué par l'association :

- d'une altération grave de l'état général avec signes infectieux et inflammatoires,
- d'une pancytopénie et
- d'une augmentation de volume du foie et de la rate ou de l'un seulement de ces organes.

Ce qui permet le diagnostic ce sont la laparoscopie et la biopsie hépatique, plus rarement l'étude cytologique et histologique de la moelle et la myéloculture.

La réponse au traitement apporte souvent un argument de valeur avant même le résultat des cultures.

3°.- Le pronostic de ces pancytopénies reste grave. Il les rapproche des tuberculoses aiguës anergiques à lésions nécrosantes sans réactions épithélioïde et giganti-cellulaire, dont aucune de nos observations (sauf une à la phase terminale) ne possédait les critères histologiques.

4°.- Le traitement est à la fois médical et chirurgical. L'antibio-

thérapie associée à la corticothérapie ne permettent pas toujours d'éviter la splénectomie dont l'indication repose sur la persistance d'un "hypesplénisme".

5°.- La constatation chez quatre de nos malades d'une anergie tuberculinique, le fait que cinq malades sont des sujets âgés, la présence dans quatre observations d'anticorps anti-tissus, le développement chez l'un des malades d'une angéite allergique nécrosante d'évolution fatale et même d'éclosion au bout d'un an d'une leucémie aiguë chez un dernier sujet obligent à soulever une hypothèse : l'existence chez ces sujets d'un trouble de l'immunité à médiation cellulaire, ou peut-être également d'un dysfonctionnement de l'immunité sérique.

VU : Le Président de la Thèse

G. ARNAUD

VU et PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 15 Avril 1972

LE DOYEN de la Faculté
de Médecine de Grenoble

G. CABANEL

B I B L I O G R A P H I E

BIBLIOGRAPHIE GENERALE

1.- ANDRE J.

Hémopathies et tuberculose : rôle de la tuberculose dans la genèse et dans l'évolution de quelques hémopathies.

Thèse Toulouse, 1959, n° 41 (Bibliographie)

2.- BERNARD J. et BINET

Diagnostic des splénomégalies avec anomalies ganglionnaires ou sanguines.

Rev. du Prat., 1965, XV, 26 : 3407-12.

3.- BILSKI-PASQUIER G.

Les pancytopénies tuberculeuses sans splénomégalie notable.

Le sang, 1958, 29, 2 : 100-104.

4.- BOUSSER J. et GUIBE C.

Tuberculose et hémopathies.

Sem. Hôp. Paris, 1961, 37 : 2547-53.

5.- CHARMOT G. et ANDRE L.J.

Etat actuel des connaissances sur la physiologie de la rate.

Rev. du Prat., 1965, XV, 26.

6.- CHEVALLIER P. et CHRISTOL D.

Tuberculose des organes hématopoïétiques.

Rev. du Prat., 1954, IV, 15 : 1363.

7.- CHEVALLIER P., BERNARD J., BILSKI-PASQUIER G., CHRISTOL D.

La tuberculose aiguë pseudo-leucosique.

Sem. Hôp. Paris, 1954, 30 : 765-774.

8.- CHRISTOL D.

Tuberculose de la rate.

Encyclopédie médico-chirurgicale, 1972, 13037 F.30 (Bibliographie)

9.- CHRISTOL D.

Tuberculoses malignes avec manifestations hématologiques.

Encyclopédie Médico-chirurgicale, 1972, 13037 F.40 (Bibliographie)

10.- CORR P.W., KYLE R.A., BOWIE E.J.

Hematologic changes in tuberculosis.

Am. Journ. of Med. Sci., 1964, 248, 6 : 709.

11.- DUFOURT A.

Septicémie tuberculeuse gravissime et ses désordres sanguins.
Rev. Lyon. de Méd., 1957, VI, 13 : 789.

12.- GELIN G.

La rate et ses maladies : les splénomégalies tuberculeuses.
Masson édit., 1954, p.105-126 (Bibliographie)

13.- GOUDEMAND M., LEDUC M., DEVULDER B.

Les tuberculoses miliaires nécrotiques avec manifestations hématologiques.
Lille Médical, 1962, 7, p.433.

14.- JUSTIN-BESANCON L;, PEQUIGNOT H., CHRETIEN J. et DELAVIERRE Ph.

Les formes hématologiques de la tuberculose.
Sem. Hôp. Paris, 1964, 40 : 850-863.

15.- MANIGAND G., AUZEPY Ph., DELAMARE J., Mme BASSET F., DEPARIS M.

Les pancytopénies tuberculeuses.
Sem. Hôp. Paris, 1966, 42, 8/12 : 494-500.

16.- MARCHAL G. et BILSKI-PASQUIER G.

Tuberculose de la rate.
Encycl. Méd.-Chir., 1960, 13038 A.

17.- OLMER J., MONGIN M., MARRIO P.

Les hémopathies tuberculeuses graves : à propos d'un cas atypique d'anémie mégaloblastique.
Marseille-Médical, 1958, n° 10 : 767-779.

18.- ORCEL L.

La tuberculose splénique.
Annales d'Ana.Path., 1959, 4 : 720-742.

19.- WINTROBE M.M.

Clinical Hematology.
Ldn Henry Kimpton, 1967, 6th ed. pp.561 & 1055.

THESES ET ARTICLES ORIGINAUX

20.- AMBROISE-THOMAS P.
Le rôle de la rate dans l'équilibre hôte-parasite.
Mémoire 1969, Labor. Parasitol. Fac. Méd. Grenoble.

21.- BASTIN R. et VILDE J.L.
Diagnostic des fièvres avec splénomégalies.
Rev. du Prat., 1965, XV, 26 : 3397-3404.

22.- BAYLON H. et DURIEZ R.
Tuberculose splénique isolée manifestée par un syndrome bantien.
Bull. Soc. Méd. Milit., 1963, p.186-191.

23.- BENHAMOU E., BOURGEON R., LAFFARGUE J. et FERRAND B.
Pancytopénie avec métrorragies liées à une tuberculose isolée de la rate et guérie par splénectomie.
Presse Médicale, 1954, 62, 45 : 968-969.

24.- BLANC F., NOSNY Y., FARISSE P.
Splénomégalie du Noir Africain transplanté.
Gaz. Méd. de France, 1969, 76, 13 : 2633-40.

25.- CHAPMAN A.Z., REEDER P.S., BAKER L.A.
Neutropenia secondary to tuberculous splenomegaly, report of a case.
Ann. of Int. Med., 1954, 41, 6 : 1225-31.

26.- CHODKIEWICZ (Mme M)
Contribution à l'étude de la tuberculose du foie.
Thèse Paris, 1963.

27.- COULAUD J.P.
A propos d'un cas de tuberculose splénique.
Bull. Soc. Med. Exot., 1970, 63 : 432-437.

28.- CRAIL H.W., ALT H.L., NADLER W.H.
Myelofibrosis associated with tuberculosis, four cases reported.
Blood, 1948, 3 : 1426-44.

29.- DALMAS H., PAYAN H., JEAN, TROIN.
Rupture d'une rate apparemment saine.
Examen histologique : tuberculose de la rate.
Marseille Chirurgical, 1953, 2, 184-190.

30.- DESLANDRES J.
Un cas de tuberculose miliaire non réactionnelle avec troubles hématologiques relevant d'une aplasie médullaire.
Gaz. Méd. de France, 1965, 72, 2 : 289-292.

31.- DOMART A., DREYFUS B., ASLANIAN P.
Leucopénie chronique d'évolution mortelle : tuberculose de la rate sans splénomégalie.
Bull. Mém. Soc. Med. Hôp. Paris, 1957, 11-13 : 367-375.

32.- ESHOUGUES J.R. d', MUSSINI-MONTPELLIER J.
Tuberculose splénique.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1959, p. 125.

33.- FINCH S.C. et CASTELMAN B.
Pancytopenia and purpura, presentation of case.
The New Engl. J. of Med., Feb. 14, 1963, p.385.

34.- GIRAUD G., CAZAL P., BOYER F. et MIROUZE J.
Anémie hémolytique macrocytaire par tuberculose splénique, sphénectomie, guérison.
Le Sang, 1950, 21, 7 : 644-647.

35.- HEMMELER G. et LOB M.
Anémie hémolytique par tuberculose de la rate.
Le Sang, 1950, 21 : 261-263.

36.- HOREAU J., NICOLAS G., NICOLAS F., DAVER J.
Pancytopénie au cours d'une tuberculose aiguë septicémique. Guérison.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, 1 : 263-273.

37.- HUGONOT R., DOLONS S., FULLRAND G., BERBICH A.
Les étapes du diagnostic de la tuberculose splénique.
Sem. des Hôp. de Paris, 1962, 38 : 2391-98.

38.- JANDL J.H., ASTER R.H.
Increased splenic pooling and the pathogenesis of hypersplenism.
Amer. Journ. of the Med. Sci., 1967, 253, 4 : 383-398.

39.- JUSTIN-BESANCON L., KLOTZ H.P., DEBRAY J., CHRETIEN H., CORNET A.
Aspects hématologiques de la tuberculose de la rate.
Sem. Hôp. Paris, 1953, 29, 77 : 4045-48.

40.- JUSTIN-BESANCON L., PEQUIGNOT H., LOCKHART A.
Hémopathie et septicémie tuberculeuse gravissime (à propos d'un cas de "leucose aiguë" avec tuberculose nécrosante multiviscérale).
Sem. Hôp. Paris, 1959, 95 : 188-196.

41.- LIGNIERES A.
Contribution à l'étude des formes fébriles de la tuberculose de la rate.
Thèse Toulouse, 1956, n° 3.

42.- Mc COMBS R.P.
Systemic "allergic" vasculitis.
J.A.M.A., 1965, 194 : 1059.

43.- MALLARME J.
L'hypersplénisme.
Rapport XXIXè congrès de Médecine, Paris, Oct. 1953, 280-282.

44.- MAZARE Y., MARTIN-NOEL P., RICHARD et COUDERC P.
A propos des tuberculoses dites primitives de la rate.
Journ. de Méd. de Lyon, 1959 : 753-760.

45.- MEDD W.E., HAYHOG F.G.J.
Tuberculous miliary necrosis with pancytopenia.
Quart. Journ. Med., 1955, 24 : 351-363.

46.- MEREDITH, EARLY et BECKER.
Tuberculous splenomegaly with the hypersplenism syndrom; a case report.
Blood, 1949, 4 : 1367-1376.

47.- MIGUIERES J., BOUISSOU H., JOVER A., RUMEAU J.L., BIERME R.
Pancytopénie et tuberculose aiguë nécrotique (à propos d'une observation anatomo-clinique).
Rev. de tuberc. et de pneumologie, 1969, 33, 2 : 265-270.

48.- MINET J., HOUCKE E.
Les syndromes bantiens tuberculeux.
Le concours médical, sept. 1952, p.4045-50.

49.- MODAL J., HERREMAN G., HAZART P., AUBERT P., DOMART A.
Anémie hémolytique révélatrice d'une tuberculose hépato-splénique.
Sem. Hôp. Paris, 1965, 41, 18 : 797-801.

50.- OLMER J., GASCAR F., MURATORE R.
Quelques aspects de la tuberculose splénique.
Sem. Hôp. Paris, 1954, 36 : 2281-87.

51.- PARIENTE R., ETIENNE J.P., CHRETIEN J.
Etude de 22 cas de tuberculose du foie anatomiquement démontrés : considérations étiologiques, cliniques, laparoscopiques et histologiques.
Sem. Hôp. Paris, 1963, 39, 53 : 2563-70.

52.- PATEL J.
Le côté chirurgical de la question de la tuberculose de la rate.
La Presse Médicale, 1954, 62, 6 : 114-116.

53.- PAULLEY J.W.
Blood changes associated with disseminated tuberculosis.
British Med. Journ., 1954, 2, p.411.

54.- PEDERZINI A. et MICHELI A.
Un cas de tuberculose splénique isolée.
Haematologica, 1954, 38 : 927-938.

55.- PFISTER Ch.
Tuberculose miliaire du foie et de la rate.
Rev. Méd. Suisse Romande, 1960, 80 : 788-790.

56.- PIERRE-BOURGEOIS, VIC-DUPONT, LEVY G.V.
Tuberculose splénique cliniquement primitive avec pancytopénie et purpura.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, 73, 18-19 : 515-519.

57.- POPA G. et al.
Splenic lymph-node tuberculosis with myeloproliferative syndrom.
MEDICINA INTERNA Roum), 1964, 16 : 109-115.

58.- PUECH A. et coll.
Pancytopénie par tuberculose de la moelle osseuse.
Deux observations.
Gaz. Hôp., 1961, 32 : 1413-18.

59.- RAVINA A., CLAISSE R., PESTEL M., LAPLANCHE C., DURNERIN D.
Tuberculose splénique à forme de grande leucopénie et d'anémie fébrile guérie par la streptomycine et la splénectomie.
Presse Médicale, 1952, 60, 43 : 941-943.

60.- SUSINI S. et coll.
Syndrome d'hypersplénisme au cours d'une tuberculose spléno-ganglionnaire illustré par une observation inhabituelle.
Minerva Medica, 1968, 59 : 5689-5697.

61.-TINCANI G.P. et coll.
Primary tuberculosis of the spleen. On a case diagnosed by puncture of a large colliquative area of the spleen.
Minerva medica, 1966, 57 : 3955-61.

62.- VANDL J.H., JACOB H.S., DALAND G.A.
Hypersplenim due to infectious. A study of five cases manifesting hemolytic anemia.
New England, Journ. of Med., 1961, 264 : 1063-70.

63.- VIC-DUPONT et BATTISTELLI F.
Tuberculose splénique s'étant manifestée par un syndrome pseudo-hodgkinien puis par un syndrome d'hyposplénisme et un syndrome de Banti.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, p.506.

64.- VIDAL J., GUIN J.J., SALAGER J., ROCQUES J.M.
Tuberculose hépato-splénique à forme grave hématologique.
Marseille Médical, 1966, 103 : 886-899.

65.- VOOG R., MARTIN (Mme H.), COUDERC P., CABANEL G.
Les angéites nécrosantes.
Sem. Hôp. Paris, 1970, 46, n° 52 : 3451-66.

66.- WEISSMANN-NETTER R., LEVY R.
Tuberculose spléno-ganglionnaire sans splénomégalie. Bicytopénie érythroleucocytaire (syndrome d'hypersplénisme dissocié) avec présence d'anticorps anti-leucocytaires. Action décevante des antibiotiques, des corticoïdes et de la splénectomie.
Bull. Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1957, 73, 31-32, 1078-84.

TABLE DES MATIERES

Pages

- INTRODUCTION 1

- HISTORIQUE 2

- 1ère PARTIE - TUBERCULOSE HEPATO-SPLENIQUE 4

1.- DEFINITION 5

2.- ETIOLOGIE 6

3.- ANATOMIE PATHOLOGIQUE 7

4.- FORMES CLINIQUES 8

5.- LE DIAGNOSTIC 8

6.- TRAITEMENT 10

-2ème PARTIE - LES MANIFESTATIONS HEMATOLOGIQUES

1.- CLASSIFICATION 13

2.- MATERIEL ET METHODES 16

A.- LES OBSERVATIONS

a)- Résumés cliniques 16
b)- Données hématologiques : tableau 21
c)- Données biologiques : tableau ... 26
d)- Données immunologiques : tableau 27

B.- COMMENTAIRES

a)- Sang périphérique et moelle . . . 28
b)- Interprétation pathogénique 30
c)- Le problème du diagnostic 31
d)- Traitement et évolution 33

- DISCUSSION 35

- CONCLUSIONS 38

- BIBLIOGRAPHIE 40

- S E R M E N T D' H I P P O C R A T E -

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate.

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail, je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.